ITEM 202 : BIOTHÉRAPIES – THÉRAPIES CIBLÉES

BIOTHÉRAPIE MOLÉCULAIRE

THÉRAPIES CIBLÉES

- Ciblage d'une molécule ou d'un processus tumoral précis épargnant les cellules normales (moins d'effets secondaires que la chimiothérapie) = médecine de précision.
- Plus grande efficacité et meilleure tolérance (index thérapeutique).
- Interagir avec des cibles moléculaires nécessaires à l'oncogenèse ou à la croissance tumorale.
- Ralentissement du développement de nouveaux agents de chimiothérapie en raison :
  . De leur toxicité et effets secondaires importants.
  . Du besoin médical orienté vers des thérapies ciblées plus efficaces.

AC MONOCLONAUX

= Ig dirigées contre un même épitope (portion d'un antigène), utilisé à des fins thérapeutiques, libre ou conjugué à des molécules cytotoxiques.
- Production : chez la **souris** (Ac murins -momab), manipulés génétiquement pour être **chimériques** (-ximab) ou humanisés (-zumab) ou directement d'origine humaine (-mumab).
- Mécanisme :
  - **Effet antitumoral direct pro-apoptotique.**
  - **Lyse de la cellule ciblée** : **activation du complément** et formation du **complexe d'attaque membranaire.**
  - **Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC)** : via les **récepteurs aux Ig** (Fc récepteurs) des **cellules NK** ou des **macrophages.**
  - **Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADPC).**

Ac anti- CD20	**Rituximab** Mabthera®	= IgG1 chimérique dirigée contre l'Ag CD20 exprimé par les lymphocytes B matures normaux et tumoraux. - Voie intra-veineuse. - Indication : - **Lymphomes B** (indolents ou agressifs)**, leucémies lymphoïdes chroniques.** - Pathologie auto-immune : **AHAI, PTI, polyarthrite rhumatoïde**…	
		EI	- **Syndrome de relargage cytokinique** lors de la 1re perfusion : pseudo- allergie avec **fièvre, frissons, urticaire, hypotension, éruptions cutanées, dyspnée.** → Prévention : **antihistaminique, corticothérapie, paracétamol**, administration lente. → Pas de contre-indication. **- Toxicité hématologique** (modérée) : lymphopénie B. **- Infections, hypogammaglobulinémie inconstante, risque de réactivation virale (VHB, VHC).**
Ac anti- CD52	**Alemtuzumab** Campath®	= IgG1 humanisée dirigée contre la **glycoprotéine CD52** exprimée à la surface des **lymphocytes B et T,** des **monocytes** et des **macrophages** : IV ou SC 3 fois/semaine. - Indication : . **LLC résistante aux chimiothérapies ou avec délétion 17 p.** . **Sclérose en plaques.** - EI : . **Syndrome de relargage cytokinique** lors de la 1re perfusion. . **Toxicité hématologique** avec **risque d'infection opportuniste.**	
Ac anti- HER2	**Trastuzumab** Herceptin®	= IgG1 humanisée dirigée contre **l'Ag HER2/Neu**, correspondant au récepteur Erb-B2 exprimé dans certains cancers du sein. - Indication : cancer du sein surexprimant HER2, en association avec chimiothérapie.	
Ac anti-VEGF	**Bevacizumab** Avastin®	= IgG2 dirigé contre le VEGF, agissant sur l'angiogenèse tumorale, avec une action sur les lymphocytes T régulateurs du micro-environnement tumoral. - Indication : - Cancer métastatique : **rein, ovaire, colon, poumon, glioblastome.** - Anti-angiogénique dans la **DMLA.**	
Ac anti-TNFα	= Inactivation du TNFα, impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires : **polyarthrite rhumatoïde**, **spondylarthrite ankylosante**, **maladie de Crohn**, **arthrite psoriasique**, **psoriasis**…		
	Etanercept Embrel®	= Protéine recombinante de fusion, composée de la **partie soluble du récepteur de type II au TNFα** et des **domaines constants de chaîne lourde d'IgG1 humaine.**	
	Infliximab Remicade®	= Ac monoclonal anti-TNFα chimérique, composé d'une partie murine reconnaissant le TNFα et d'une IgG1 humaine.	
	Autres	- **Certolizumab** (Cimzia®). - **Golimumab** (Simponi®).	
Ac agissant sur des fonctions d'inhibition immunitaire	= *Checkpoint inhibitor* : restauration de l'efficacité antitumorale du système immunitaire par blocage des signaux inhibiteurs CTLA-4 ou de la voie PD-1/PD-L1, exprimé fortement par les cellules du micro-environnement tumoral. **Complications communes :** pathologies auto-immunes.		
	Ac anti-CTLA-4	**- Ipilumumab** (Yervoy®) : mélanome, cancer du poumon.	
	Ac anti-PD1 et anti-PDL1	- **Nivolumumab** : IgG4 humain anti-PD1. - **Pembrolizumab** : IgG4 humanisé anti-PD1. - Indication : mélanome, cancer du poumon, lymphome de Hodgkin.	
	CTLA4 Ig	= **Blocage des lymphocytes T effecteurs** : indication en pathologie inflammatoire chronique et auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite juvénile, lupus). - **Abatacept** : protéine de fusion humanisée CTLA-4 couplée à une IgG.	
Ac conjugués	= **Immuno-conjugués** : transporteur délivrant de façon ciblée des molécules toxiques aux cellules tumorales (radio-isotope, toxines ou molécules cytotoxiques). - Radio-immuno-conjugué anti-CD20 : **tositumomab + iode-131.** - Conjugué à un cytotoxique : - **Anti-CD33** (LAM) : **gemtuzumab + ozogamicine.** - **Anti-CD30** (lymphome) : **brentuximab + vedotine.**		

CYTOKINE/INTERFÉRON	**G-CSF**	= Facteur de croissance hématopoïétique **: G-CSF recombinant humain** (Neupogen). - Indication : . Phase d'aplasie chez les patients traités par chimiothérapie pour hémopathie maligne. . Recrutement de cellules souches hématopoïétiques avant autogreffe ou allogreffe.	
	IL-2	= **Cytokine majeure de l'activation des lymphocytes T .** - Indication : • À forte dose en cancérologie : mélanome malin, cancer du rein métastatique. • À faible dose (effet tolérogène) : pathologie auto-immune (vascularite), contrôle de la maladie du greffon vs hôte après allogreffe.	
	Interféron α	= Inhibition de la réplication virale, inhibition de la prolifération cellulaire, favorise l'activité immunomodulatrice des macrophages, augmente la cytotoxicité spécifique des lymphocytes T - Indication : cancer du rein, leucémie à tricholeucocytes, lymphomes malins non hodgkiniens, lymphome T cutané, mélanome malin	
AUTRES	**Inhibiteur de tyrosine kinase**	- **Imatinib** : inhibition de l'activité tyrosine-kinase liée à la translocation (9;22) dans la LMC. . Risque d'échappement thérapeutique avec des mutations acquises au niveau de *BCR-ABL1.* - Autres inhibiteurs de tyrosines kinases de 2e ou 3e génération : LMC résistante à l'imatinib, autres pathologies tumorales associées à une activité tyrosine-kinase anormale (tumeur stromale gastro-intestinale…) - Prescription par voie orale. - EI communs : toxicité digestive, cutanée ou hématologique.	
	Inhibiteur des voies MAP-kinases et de BRAF	= Voie MAPK/ERK, cascade de protéines permettant la communication intracellulaire (dont les proto-oncogènes RAS, RAF…), dont l'activation induit un signal mitotique important pour la cellule. **- Proto-oncogène K-RAS** : - 60 % des cancers du **pancréas.** - 30 % des cancers **colorectaux : .** 20 % des cancers **broncho-pulmonaires.** . 15 % des ADK de **l'endomètre** et **de l'ovaire.** **- Proto-oncogène B-RAF** : . **Leucémie à tricholeucocytes** (quasi-systématique). . 80 % des **mélanomes** et **cancers colorectaux.** . 50 % des **histiocytoses langerhansiennes.**	
		Inhibiteur de RAS	- **RAS-farnésyl transferase.**
		Inhibiteur de BRAF	- **Sorafénib** (Nexavar®) : cancer du poumon primitif, cancer rénal. - **Vémurafénib** : mélanomes avancés.

NOMENCLATURE

- Traitements de fond : contrôler la maladie inflammatoire sur le long terme tout en réduisant la consommation des traitements symptomatiques.
= DMARD (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs).

TRAITEMENTS CONVENTIONNELS = CSDMARD (CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARD)	- Méthotrexate et leflunomide. - Sulfasalazine et hydroxychloroquine.
TRAITEMENTS CIBLÉS	**- Traitements ciblés biologiques = bDMARD** : anti-TNF, anti-récepteurs de l'IL-6, anti-IL-1 (anticorps anti-IL-1 et récepteur antagoniste de l'IL-1), anti-IL-12, anti-IL-17, anti-IL-23, anti-lymphocytes B déplétants (anti-CD20, rituximab), antagonistes de l'activation des lymphocytes B (anti-BAFF, bélimumab) ou lymphocytes T (CTLA4-Ig, abatacept). **- Traitements ciblés synthétiques = tsDMARD (targeted synthetic DMARD)** : inhibiteurs de Janus kinases, ou JAKi, inhibiteur de la phosphodiestérase (aprélimast).

THÉRAPEUTIQUES EN RHUMATOLOGIE

5 ANTI-TNF	Infliximab, étanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab
ANTI-LYMPHOCYTE B CD20	Rituximab
INHIBITEUR DE LA DIFFERENCIATION ET DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B	Bélimumab
INHIBITEUR DE LA CO-ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T	Abatacept
2 ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE L'IL-6	Tocilizumab, sarilumab
RÉCEPTEUR ANTAGONISTE DE L'IL-1	Anakinra
ANTICORPS ANTI-IL-1	Canakinumab
ANTICORPS ANTI-IL-17	Sécukinumab, ixékizumab, bimékimumab
ANTICORPS ANTI-IL-23	Guselkumab, rizankizumab
ANTICORPS ANTI-IL-12/IL-23	Ustékinumab
ANTICORPS ANTI-RANKL	Dénosumab (dans l'ostéoporose)
INHIBITEURS DES KINASES JAK	Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib
INHIBITEUR DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 4	Aprémilast
BIOSIMILAIRES	Infliximab, étanercept, adalimumab, rituximab et tocilizumab

THÉRAPEUTIQUES EN HÉMATOLOGIE		
INHIBITEUR DU PROTÉASOME	Bortézomib	Myélome
IMMUNOMODULATEUR	Lénalidomide	Myélome, lymphome
INHIBITEUR DE BCL2	Vénétoclax	LLC, LAM
ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-CD20	Rituximab	Lymphome, LLC
ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-CD38	Daratumumab	Myélome
INHIBITEUR DE PROTEINE KINASE (BCR-ABL)	Imatinib	LMC
INHIBITEUR DE PROTEINE KINASE (BTK)	Ibrutinib	LLC
AGENT DÉMÉTHYLANT	5-azacytidine	Myélodysplasie

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE (TRAITEMENT CIBLE)	
INTERROGATOIRE	- Antécédents infectieux, infections récurrentes. - Notion d'infection tuberculeuse ou de contage tuberculeux. - Calendrier vaccinal : anti-pneumococcique. - Suivi régulier chez le dentiste, gynécologique chez la femme. - Antécédents de cancer solide ou d'hémopathies.
EXAMEN CLINIQUE	- Examen cutané complet et évaluation des nævus. - Recherche de foyers infectieux chroniques potentiels, fièvre. - Adénopathies périphériques. - Signes orientant vers une néoplasie.
EXAMENS PARACLINIQUES	- Hémogramme. - Transaminases. - Sérologies des hépatites B, C et du VIH. - Électrophorèse des protéines sériques. - Bilan lipidique (cholestérol, triglycérides) pour les anti-IL-6R et les JAKi. - Test sanguin IGRA (Interferon-Gamma Release Assay, Quantiféron®). - Radiographie du thorax et TDM thoracique en cas d'anomalie sur la radiographie standard.

SURVEILLANCE	
COMPLICATIONS	- Infections sévères. - Surrisque tumoral (cancers cutanés non mélanomateux). - Risque cardio-vasculaire.
SURVEILLANCE CLINIQUE	- Efficacité. - Infections (VADS, poumons, peau, voies urinaires, tuberculose…)
SURVEILLANCE BIOLOGIQUE	- /3 mois : CRP, VS, NFS, transaminases, créatinine.
MESURES ASSOCIÉES	- Mise à jour du calendrier vaccinal : anti-grippale/an, anti-pneumocoque/ 5 ans, DTpolio, si séronégatif : VZV, ROR, VHB. - Fièvre jaune et BCG contre-indiqués. - Contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

LYMPHOCYTE T REPROGRAMMÉ	
CAR-T CELLS	- Principe : les cellules immunitaires reconnaissent les antigènes via des récepteurs spécifiques : . BCR (B-cell receptor) pour les lymphocytes B. . TCR (T-cell receptor) pour les lymphocytes T. - Modification génétique : . Implantation d'un récepteur antigénique chimérique (CAR) dans les lymphocytes T. . Le CAR dirige les cellules T vers les cellules cibles exprimant un antigène spécifique. . Activation et destruction des cellules tumorales ciblées. - Cellules reprogrammées : . CAR-T cells autologues : modifiées à partir des cellules T du patient. . CAR-T cells allogéniques : issues d'un donneur sain. . Utilisation possible d'autres types cellulaires (NK, Treg, etc.) - Applications thérapeutiques : traitements actuels utilisant des CAR-T cells ciblant la protéine CD19 (antigène exprimé par la plupart des lymphocytes B). - Indications principales : . Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires. . Leucémies aiguës lymphoblastiques B.